

FEMA.01.01-IP.01-02IH/24

Raport cząstkowy z przeprowadzonych prac badawczo-rozwojowych w projekcie: „Realizacja prac B+R nad opracowaniem innowacyjnych form suplementów diety wraz z wdrożeniem”

Prace badawczo-rozwojowe w ramach projektu FEMA.01.01-IP.01-02IH/24, tytuł wniosku: „Realizacja prac B+R nad opracowaniem innowacyjnych form suplementów diety wraz z wdrożeniem” są realizowane z udziałem podwykonawcy Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed). Jednostka ta realizuje prace opisane w ramach zadania 1 i 2. Na zadania te składają się następujące czynności:

1. Opracowanie składu i technologii powlekania tabletek bezbarwną otoczką dojelitową na bazie szelaku (tabletki z witaminą D3) – zadanie 1.
2. Opracowanie składu i technologii powlekania tabletek barwną otoczką dojelitową na bazie szelaku (tabletki z wyciągiem roślinnym z miłorzębu dwuklapowego) – zadanie 1.
3. Opracowanie składu i technologii wytwarzania minitabletek z wyciągiem roślinnym – zadanie 2.
4. Opracowanie składu mieszaniny fosfolipidów z nasion soi z olejem celem odpowiedniego upłynnienia umożliwiającego dozowanie w kapsułki żelatynowe twarde – zadanie 2.

Na zakończenie prac badawczo-rozwojowych Wnioskodawca sporządzi całościowy szczegółowy raport z przeprowadzonych prac badawczo-rozwojowych. W niniejszym dokumencie przedstawiono podsumowanie prac zrealizowanych w okresie 01.01.2025 do 30.06.2025.

Czynności wykonane w ramach prac B+R:

Ad1. Opracowanie składu i technologii powlekania tabletek bezbarwną otoczką dojelitową na bazie szelaku (tabletki z witaminą D3).

1. W ramach dostarczenia materiału do podwykonawcy w zakładzie produkcyjnym ALG Pharma sp. z o.o. wytworzone zostały tabletki rdzenie do których wytwarzania zostały użyte stemple z „fazką”.
2. Rdzenie zostały przebadane pod kątem twardości i ścieralności tak by zapewniona była odpowiednia wytrzymałość mechaniczna w różnych warunkach powlekania. Dodatkowo zbadano średnią masę i odchylenie od średniej masy w całej wytworzonej partii tabletek.
3. Po otrzymaniu partii tabletek podwykonawca przystąpił do wyboru źródła i dostawcy materiału otoczki szelaku. Przebadano szelak w postaci stałej do roztwarzania w wodzie oraz gotową wodną dyspersję. Przygotowanie roztworu otoczki z postaci stałej okazało się czasochłonne (około 4 godzin) poza tym stwierdzono, że rozpuszczanie było niekompletne. W związku z powyższym wytypowano szelak w postaci roztworu wodnego.

4. W trakcie powlekania nakładano ilości otoczki w granicach 5 % - 10 % przyrostu masy tabletki rdzenia. Stwierdzono, że ilość 5 % jest wystarczająca do zapewnienia braku rozpadu tabletki w środowisku 0,1N r-ru HCl, co było zgodne z założeniami na etapie wniosku (min. 4 % i wytrzymałość przez 60 min.).
5. Na chwilę sporządzania raportu trwają prace związane z optymalizacją procesu powlekania tj. dodatek plastyfikatora zapobiegającego ewentualnemu pękaniu otoczki w trakcie przechowywania oraz dobór stężenia roztworu wodnego szelaku.
6. Finalnie zostaną wytworzone 3 partie tabletek o ustalonych parametrach procesowych powlekania, a tabletki zostaną przebadane przez Alg Pharma.

Ad 2. Opracowanie składu i technologii powlekania tabletek barwną otoczką dojelitową na bazie szelaku (tabletki z wyciągiem roślinnym z miłorzębu dwuklapowego).

1. W ramach dostarczenia materiału do podwykonawcy w zakładzie produkcyjnym ALG Pharma sp. z o.o. wytworzone zostały tabletki rdzenie do których wytwarzania zostały użyte stemple z „fazką”.
2. Rdzenie zostały przebadane pod kątem twardości i ścieralności tak by zapewniona była odpowiednia wytrzymałość mechaniczna w różnych warunkach powlekania. Dodatkowo zbadano średnią masę i odchylenie od średniej masy w całej wytworzonej partii tabletek.
3. Po otrzymaniu partii tabletek podwykonawca przystąpił do wyboru źródła i dostawcy materiału otoczki szelaku. Przebadano szelak w postaci stałej do roztwarzania w wodzie oraz gotową wodną dyspersję. Przygotowanie roztworu otoczki z postaci stałej okazało się czasochłonne (około 4 godzin) poza tym stwierdzono, że rozpuszczanie było niekompletne. W związku z powyższym wytypowano szelak w postaci roztworu wodnego.
4. W trakcie powlekania nakładano ilości otoczki w granicach 5 % - 10 % przyrostu masy tabletki rdzenia. Stwierdzono, że ilość 5 % jest wystarczająca do zapewnienia braku rozpadu tabletki w środowisku 0,1N r-ru HCl, co było zgodne z założeniami na etapie wniosku (min. 4 % i wytrzymałość przez 60 min.).
5. Na chwilę sporządzania raportu trwają prace związane z optymalizacją procesu powlekania tj. dodatek plastyfikatora zapobiegającego ewentualnemu pękaniu otoczki w trakcie przechowywania oraz dobór stężenia roztworu wodnego szelaku.
6. W celu zapewnienia wybarwienia otoczki na tabletkę powleconą szelakiem zostanie nałożona dodatkowa warstwa otoczki barwnej (do 2 % przyrostu masy tabletki). Warstwa ta nie będzie miała własności dojelitowych.
7. Finalnie zostaną wytworzone 3 partie tabletek o ustalonym składzie i parametrach procesowych powlekania, a tabletki zostaną przebadane przez Alg Pharma.

Ad 3. Opracowanie składu i technologii wytwarzania minitabletek z wyciągiem roślinnym.

1. Do podwykonawcy dostarczono materiał (wyciąg roślinny) w formie granulowanej i formie proszkowej oraz substancje pomocnicze.

2. Próby tabletkowania na stemplach o średnicy 2 mm (przy wielkości granulek wyciągu do 1 mm) powodowały trudności z utrzymaniem jednolitej masy i twardości tabletek.
3. Po zastosowaniu wyciągu w postaci proszku o cząstkach mniejszych niż 200 μm proces tabletkowania przebiegał bez istotnych problemów.
4. W dalszej kolejności dokonano korekty składu w celu zwiększenia twardości tabletek (istotne dla procesu kapsułkowania) oraz przyspieszenia ich czasu rozpadu. Uzyskano czas rozpadu poniżej 15 minut
5. Ustalono grubość minitabletki na około 2 mm, by przybliżyć jej kształt do sferycznego, co ułatwi proces kapsułkowania.
6. Ustalono, że w kapsułce znajdować się będzie średnio 32-34 minitabletek o masie około 8 mg co przełoży się na deklarowaną dawkę substancji czynnej (syliumaryny) 35 mg na kapsułkę.
7. Taka ilość minitabletek będzie optymalna dla procesu kapsułkowania i powinna zapewnić akceptowalną dokładność dozowania w celu utrzymania dawki 35 mg syliumaryny. Jednocześnie ilość ta w połączeniu z pastą fosfolipidową zmieści się w kapsułkę o rozmiarze 00.
8. Prace nad składem i technologią wytwarzania minitabletek zostały na dzień 30.06.2025 zakończone. Finalnie ustalono następujący skład:

Składnik	Ilość [%]
Wyciąg z ostropestu o zawartości 70 % syliumaryny	18,50
Celuloza mikrokrystaliczna	37,25
Laktoza	35,25
Powidon K30	5,00
Kroskarmeloza sodowa	2,00
Krzemionka koloidalna	1,00
Stearynian magnezu	1,00
Razem:	100,00

9. Parametry tabletek o końcowym składzie:

Parametr	Wynik
Twardość (twardościomierz)	20,1 N
Twardość (analizator tekstury)	20,55 N
Średnia masa wraz z max/min odchyleniem procentowym (do 10 %)	8,29 mg (+4,06 %; -5,70 %)
Średnia grubość	2,07 mm
Ścieralność (aparat oscylacyjny do 1 %)	0,39 %
Ścieralność (friabilator do 1 %)	0,11 %
Czas rozpadu (do 15 minut)	< 15 minut

Ad 4. Opracowanie składu mieszaniny fosfolipidów z nasion soi z olejem celem odpowiedniego upłynnienia umożliwiającego dozowanie w kapsułki żelatynowe twarde

1. Opracowywano mieszaninę fosfolipidów z nasion soi (lecytyna sojowa) w dawce 300 mg, w takim połączeniu z innymi składnikami (substancjami pomocniczymi), żeby po jej zadozowaniu do kapsułki żelatynowej o rozmiarze 00 pozostała przestrzeń była wystarczająca do wprowadzenia jeszcze kilkudziesięciu mini-tabletek zawierających wyciąg z nasion ostropestu (dawka 35 mg).

2. Głównym celem opisanych prac był dobór odpowiednich substancji pomocniczych i parametrów procesowych, takich jak: prędkość, czas i temperatura mieszania. Substancje pomocnicze w połączeniu z lecytyną miały utworzyć pastę na tyle płynną po podgrzaniu, żeby możliwe było jej precyzyjne dawkowanie przez przemysłową linię dozującą. Z drugiej strony masa powinna szybko zastygać w temperaturze pokojowej, żeby po zadozowaniu, do kapsułki możliwe było wprowadzenie jeszcze minitabletek i uzyskanie trwałej formy farmaceutycznej.

3. Badania obejmowały ocenę wizualną i mikroskopową sporządzanych preparatów oraz analizę reologiczną podgrzanej pasty. Badania konsystencji prowadzono dwoma metodami:

- tradycyjną, przy użyciu reometru
- testem wyciskania ze strzykawki, wykorzystując analizator tekstury.

4. Rozpuszczalność lecytyny sojowej w olejach badano metodą półilościową, stosując:

- oleje naturalne: sojowy, rzepakowy, słonecznikowy, arachidowy, lniany, oliwkowy
- olej półsyntetyczny: Miglyol.

5. W celu uzyskania mieszanin lecytynę mieszano z następującymi olejami: sojowym, rzepakowym, kokosowym, Miglyolem, z ostropestu. Lecytynę i olej łączono w następujących stosunkach wagowych: 1,5:1; 2:1; 3:1.

Dodatkowo sporządzono także układy zawierające nie tylko L i olej, ale również (kosztem oleju) dodatek lipidu stałego, takiego jak: tłuszcz stały – Witepsol, olej kakaowy, wosk biały, Geleol, Compritol (C).

6. Sporządzanie past nie sprawiało żadnych trudności, lecytyna łatwo łączyła się w temperaturze 70°C z olejem sojowym lub olejem sojowym i Compritołem w każdym z testowanych układów, nawet przy zredukowanej ilości oleju do 100 mg/kapsułkę (typ L2S3). Wszystkie otrzymane pasty charakteryzowały się korzystnym wyglądem i odpowiednią homogennością. Zachęciło to nas do sprawdzenia, czy pastę o największym udziale lecytyny w stosunku do oleju uda się także sporządzić w niższej temperaturze – przy ogrzaniu

składników do 60°C, a nie do 70°C. Okazało się, że nawet w tych zmienionych warunkach otrzymanie pasty jest możliwe, a jej jakość nie różni się od pasty sporządzonej w wyższej temperaturze.'

7. Należy również zauważyć, że wszystkie układy sporządzone z użyciem lecytyny (seria 11/SY/2025/B) w trakcie dozowania ze strzykawki dzieliły się na porcje i nie wykazywały tendencji do tworzenia włókien, także po zmniejszeniu temperatury dozowania do 60°C (tab. 11). Jest to obserwacja bardzo korzystna, która potwierdza że nie tylko możliwe jest sporządzenie pasty o prostym składzie (lecytyna + olej), ale również, że istnieje duża szansa na prawidłowe podzielenie tej pasty w temperaturze 60-70°C na porcje do kapsułek w warunkach przemysłowych.

8. Podsumowując można stwierdzić, że sporządzona w pracy formułacja zbudowana w 75% z fosfolipidów i 25% z oleju sojowego, a w przeliczeniu na kapsułkę zawierająca 300 mg L i 100 mg oleju, wydaje się najkorzystniejsza w kontekście jej dozowania do kapsułek. Jej zaletami są: prosty skład, szybki i łatwy proces otrzymywania. Sporządzanie w warunkach laboratoryjnych pasty fosfolipidowej przeznaczonej do kapsułkowania w warunkach procesu przebiegającego w temperaturze 60-70°C pozwala uzyskać wysoką homogenność i odpowiednią konsystencję, gwarantującą właściwy podział masy podczas dozowania do kapsułek i jej zastygnięcie po umieszczeniu w kapsułce. Ograniczenie masy pasty w kapsułce 00 do 400 mg umożliwia wprowadzenie do denka kapsułki jeszcze nawet do około 40 minitabletek w rozmiarze 2 mm. Jest to ilość wystarczająca do zawarcia w kapsułce odpowiedniej dawki i fosfolipidów (300 mg) i wyciągu z ostropestu (35 mg).

9. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- Pasty fosfolipidowe przeznaczone do kapsułkowania można otrzymywać w wyniku mieszania, przy użyciu mieszadła mechanicznego, ogrzanego oleju i lecytyny sojowej.

- Spośród wszystkich badanych olejów do formowania past najkorzystniejszy wydaje się być olej sojowy. Otrzymane z jego użyciem preparaty są homogenne, posiadają dobrą konsystencję i odpowiednie właściwości reologiczne.

- Pastą o prostym składzie a jednocześnie najlepszych właściwościach fizycznych jest układ złożony z lecytyny sojowej (75%, w/w) i oleju sojowego (25%, w/w). Pastę tę można uzyskać podczas mieszania obu składników w temperaturze 60-70°C. Prowadzenie procesu w niższej temperaturze nie gwarantuje uzyskania homogennej pasty o odpowiedniej konsystencji.

- Pastę można precyzyjnie dozować do kapsułek przez dozownik ogrzewany do temperatury 60-70°C. Podczas procesu dozowania pasta nie wykazuje tendencji do tworzenia włókien (nie ciągnie się z dozownika). Masa dawki pasty przeznaczonej do kapsułkowania wynosi dla tego układu 400 mg. Po zadozowaniu pasty do kapsułki o rozmiarze 00 pozostała w niej wolna przestrzeń pozwala na wprowadzenie nawet ok. 40 minitabletek o średnicy 2 mm. Jest to ilość



Fundusze Europejskie
dla Mazowsza



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Mazowsze.
serce Polski

wystarczająca do umieszczenia w kapsułce dawki 35 mg wyciągu suchego z ostropestu w postaci minitabletek.

STAN ZAAWANSOWANIA PRAC NA DZIEŃ 30.06.2025:

- Zadanie 1: Trwają końcowe prace nad optymalizacją procesu powlekania. W ocenie ALG Pharma sp. z o.o. nie ma zagrożenia niedotrzymania terminu ich zakończenia, ani negatywnego rezultatu. Dotychczasowe eksperymenty dowiodły, że możliwe jest uzyskanie odporności tabletek z otoczką na bazie szelaku na środowisko kwaśne.
- Zadanie 2: Prace zostały zakończone. W przygotowaniu szczegółowe raporty z prac B+R przeprowadzonych przez podwykonawcę.